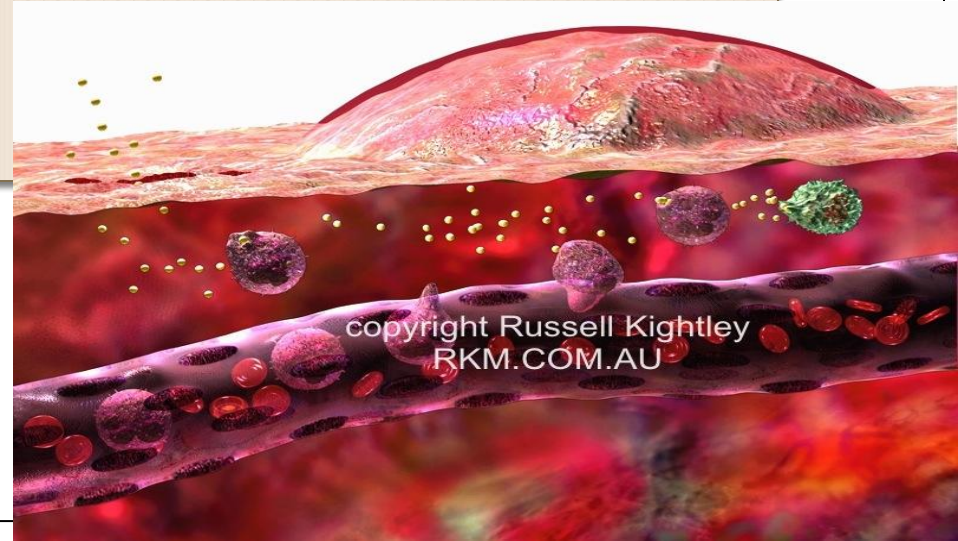


Клеточные и гуморальные медиаторы воспаления.

Выполнила: Ширинова Севиндж 662 АиГ

Воспаление (лат. *inflammatio*) — выработанная в процессе эволюции защитно-приспособительная реакция организма, направленная на устранение воздействия патогенного раздражителя и восстановление целостности и функции повреждённой ткани или органа. Воспаление проявляется изменением нормального кровообращения и повышенной сосудистой проницаемостью на месте повреждения в сочетании с дистрофией ткани и пролиферацией клеток.



copyright Russell Kightley
RKM.COM.AU

История

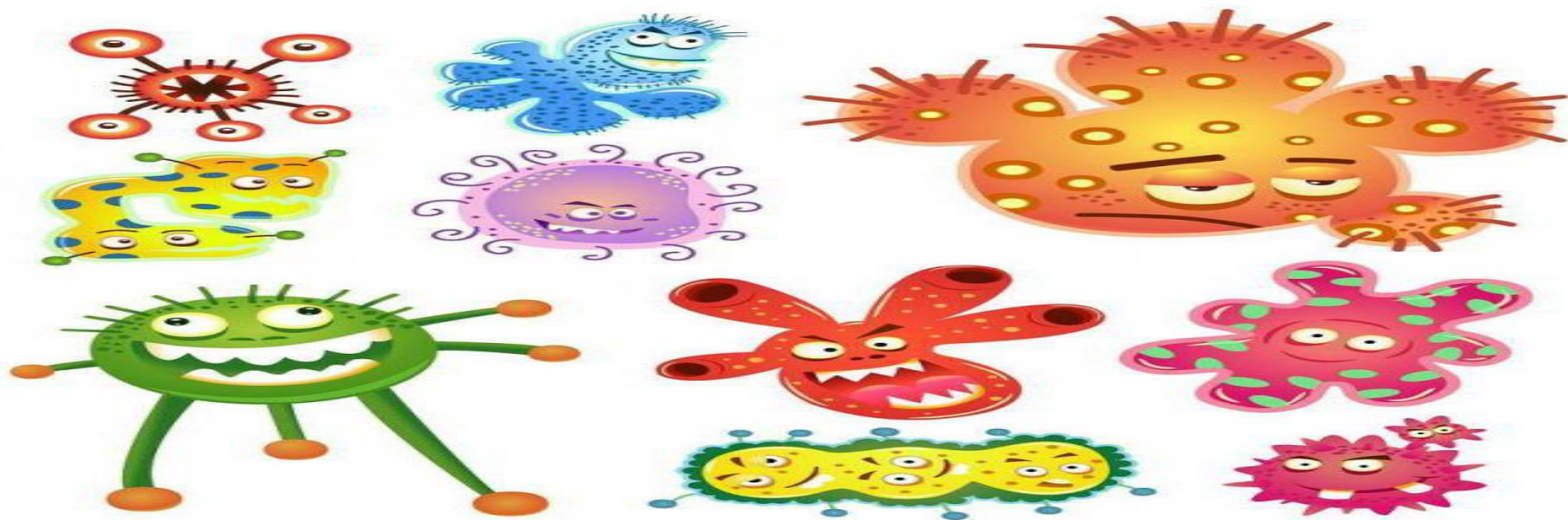
- Уже в древние времена внешние признаки воспаления описал римский философ и врач Цельс.
- *rubor* — краснота (местное покраснение кожных покровов или слизистой).
- *tumor* — опухоль (отёк).
- *calor* — жар (повышение местной температуры).
- *dolor* — боль Гален , добавив
- *functio laesa* — нарушение функции.

- Медиаторы воспаления — это активные вещества биологического происхождения, выделением которых сопровождаются основные фазы альтерации. Они отвечают за возникновение проявления воспалительных реакций.
- **Например**, усиление проницаемости стенок сосудов или местное повышение температуры в зоне травматизации.

Основные медиаторы воспаления выделяются не только при развитии патологического процесса. Их выработка происходит постоянно. Она направлена на регуляцию функций организма на тканевом и клеточном уровнях.

В зависимости от направленности действия, модуляторы оказывают эффект:

1. аддитивный (добавочный);
2. синергетический (потенцирующий);
3. антагонистический (ослабляющий).



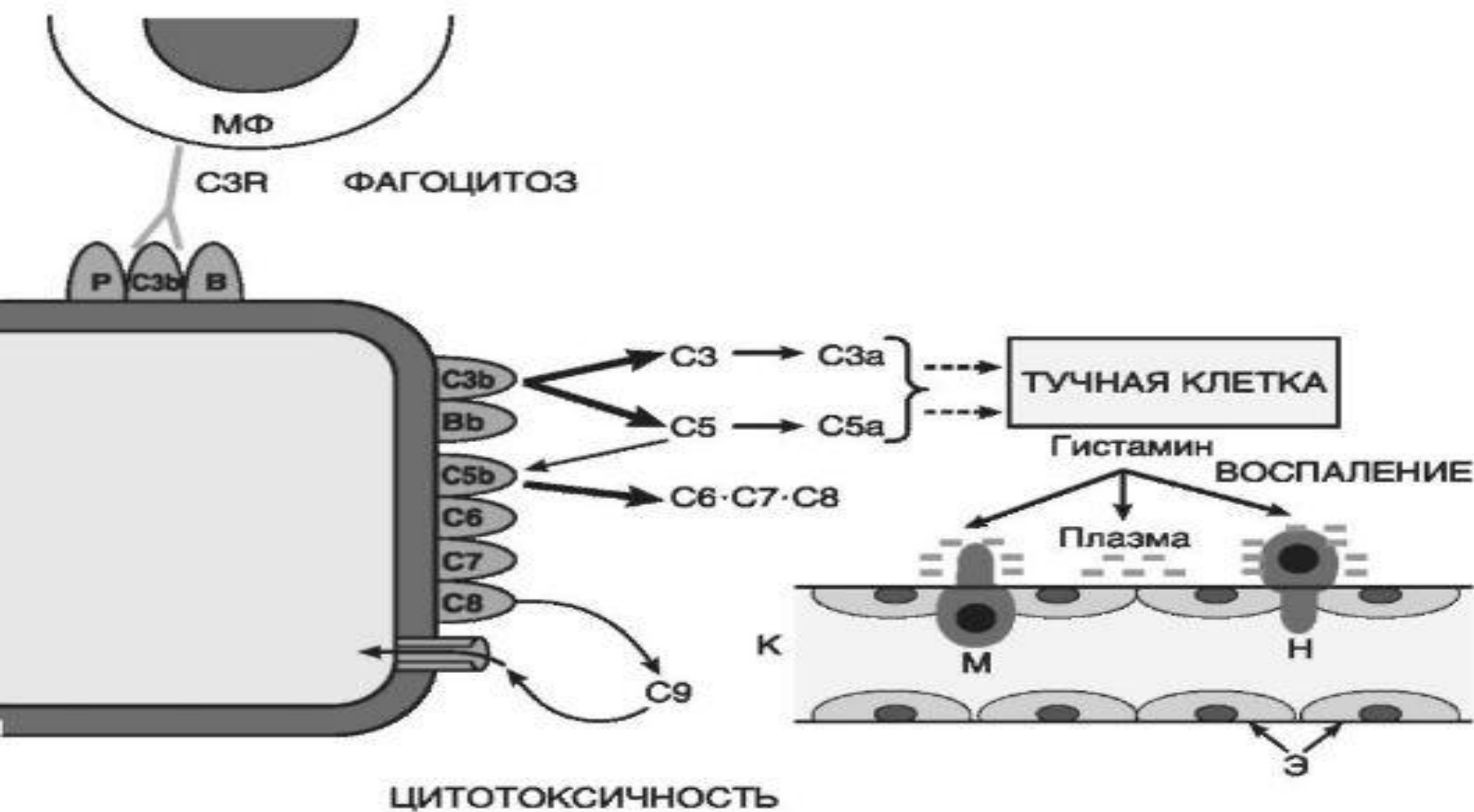
Виды медиаторов воспаления

- Все воспалительные модуляторы разделяются на две большие группы, в зависимости от их происхождения:
- **Гуморальные:** кинины, производные комплемента, факторы свертывающей системы крови.
- **Клеточные:** вазоактивные амины, производные арахидоновой кислоты, цитокины, лимфокины, лизосомальные факторы, активные метаболиты кислорода, нейропептиды.

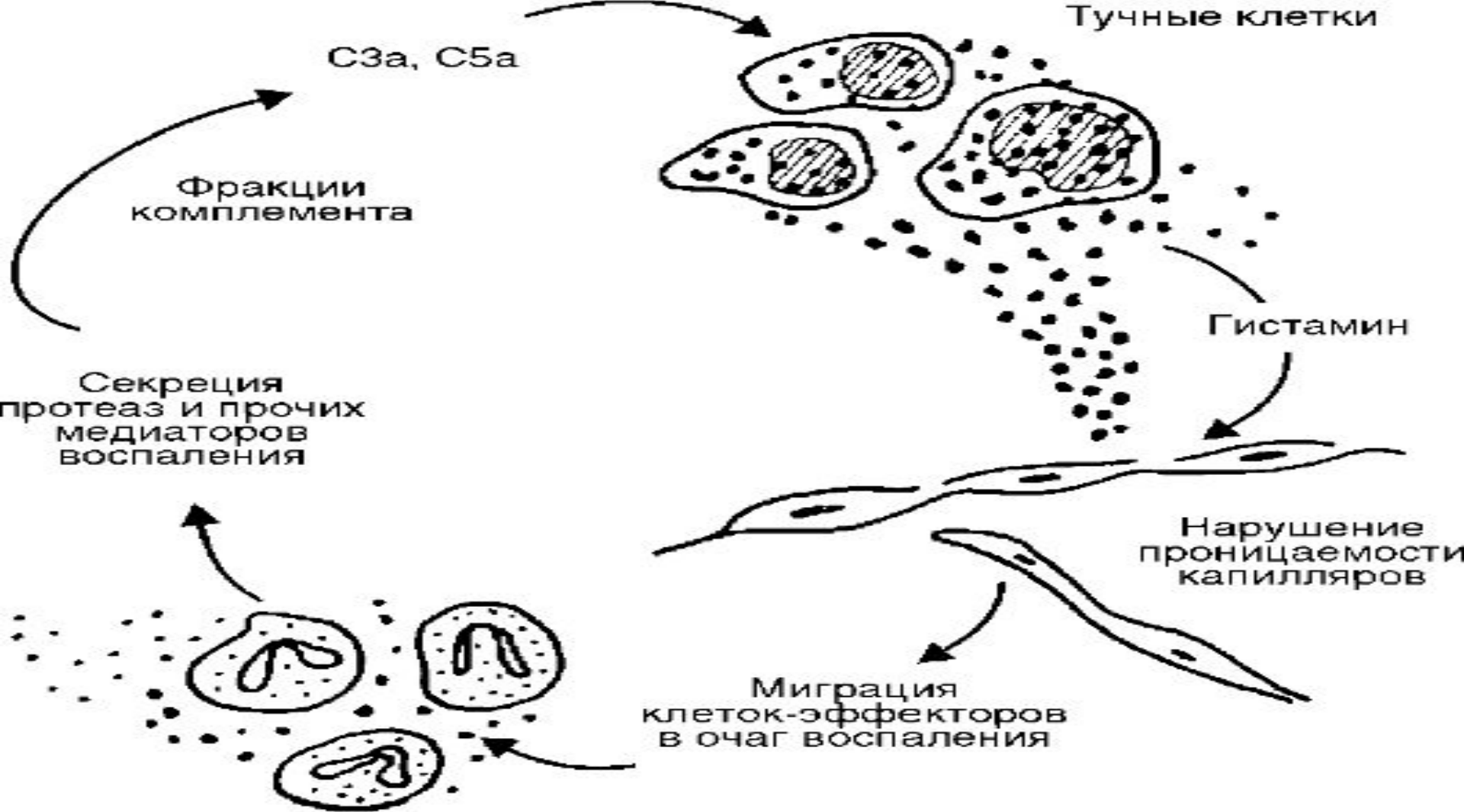
Кинины

- Эта группа веществ является вазодилататорами. Они образуются в тканевой жидкости и плазме из специфических глобулинов. Основными представителями группы являются брадикинин и каллидин, эффект действия которых проявляется следующим образом: участвуют в сокращении мускулатуры гладких групп; за счет сокращения сосудистого эндотелия усиливают процессы проницаемости стенки; способствуют увеличению артериального и венозного давления; расширяют мелкие сосуды; вызывают появление боли и зуда; способствуют ускорению регенерации и коллагенового синтеза. Действие брадикинина направлено на открытие доступа плазмы крови к очагу воспаления. Кинины — медиаторы боли воспаления. Они раздражающе действуют на местные рецепторы, вызывая дискомфорт, болезненное ощущение, зуд.

- **Тромбоциты** секретируют факторы роста и свертывания, вазоактивные амины и липиды, нейтральные и кислые гидролазы.
- **Производные комплемента** (рис. 10-5) являются наиболее важными из гуморальных медиаторов воспаления. Среди почти 20 различных белков, образующихся при активации комплемента, непосредственное отношение к воспалению имеют его фрагменты C5a, C3a, C3b и комплекс C5b-C9:
- • C5a и C3a являются медиаторами острого воспаления и анафилатоксинами (т.е. либераторами гистамина из тучных клеток), таким образом, они повышают проницаемость капилляров как прямо, так и опосредованно через гистамин (рис. 10-6);
- • C5a des Arg и C3a образуются из C5a в плазме и тканевой жидкости под влиянием карбоксипептидазы N и повышают проницаемость посткапиллярных венул. Эффект C5a des Arg



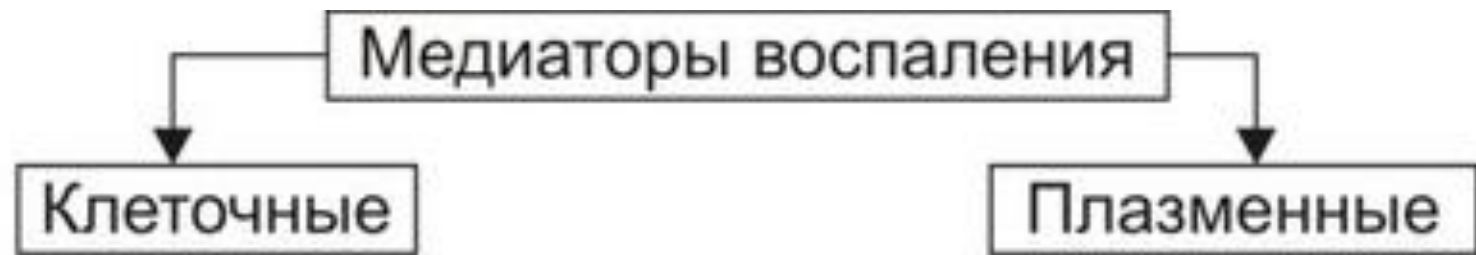
Компоненты системы комплемента: C3b, C5b - фрагменты C3 и C5, связанные с мембраной; C3a и C5a - пептиды, отщепившиеся, соответственно, от C3 и C5; C6-C8 - компоненты комплекса, атакующего мембраны; C9 - белок, полимеризующийся в мембране; Bb - фрагмент белка В, связанный с мембраной; стрелки - каскадно-усиливающие компоненты реакции; МФ - макрофаг; C3R - рецептор к C3b компоненту комплемента; К - капилляр; Э - эндотелиальная выстилка капилляра; Н и М - диапедез нейтрофила и моноцита.



● Связь комплемента с тучными клетками в очаге острого воспаления не связан с гистамином, но является нейтрофилзависимым, т.е. осуществляется за счет факторов проницаемости, высвобождаемых из полиморфно-ядерных гранулоцитов, - лизосомальных ферментов и неферментных катионных белков, активных метаболитов кислорода. Кроме того, C5a и C5a des Arg привлекают нейтрофилы. В отличие от них C3a практически не обладает хемотаксическими свойствами;

К плазменным медиаторам воспаления относят следующие:

- - кинины (брадикинин, каллидин);
- - компоненты системы комплемента;
- - факторы системы гемостаза (участвующие в изменении активности свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем крови).



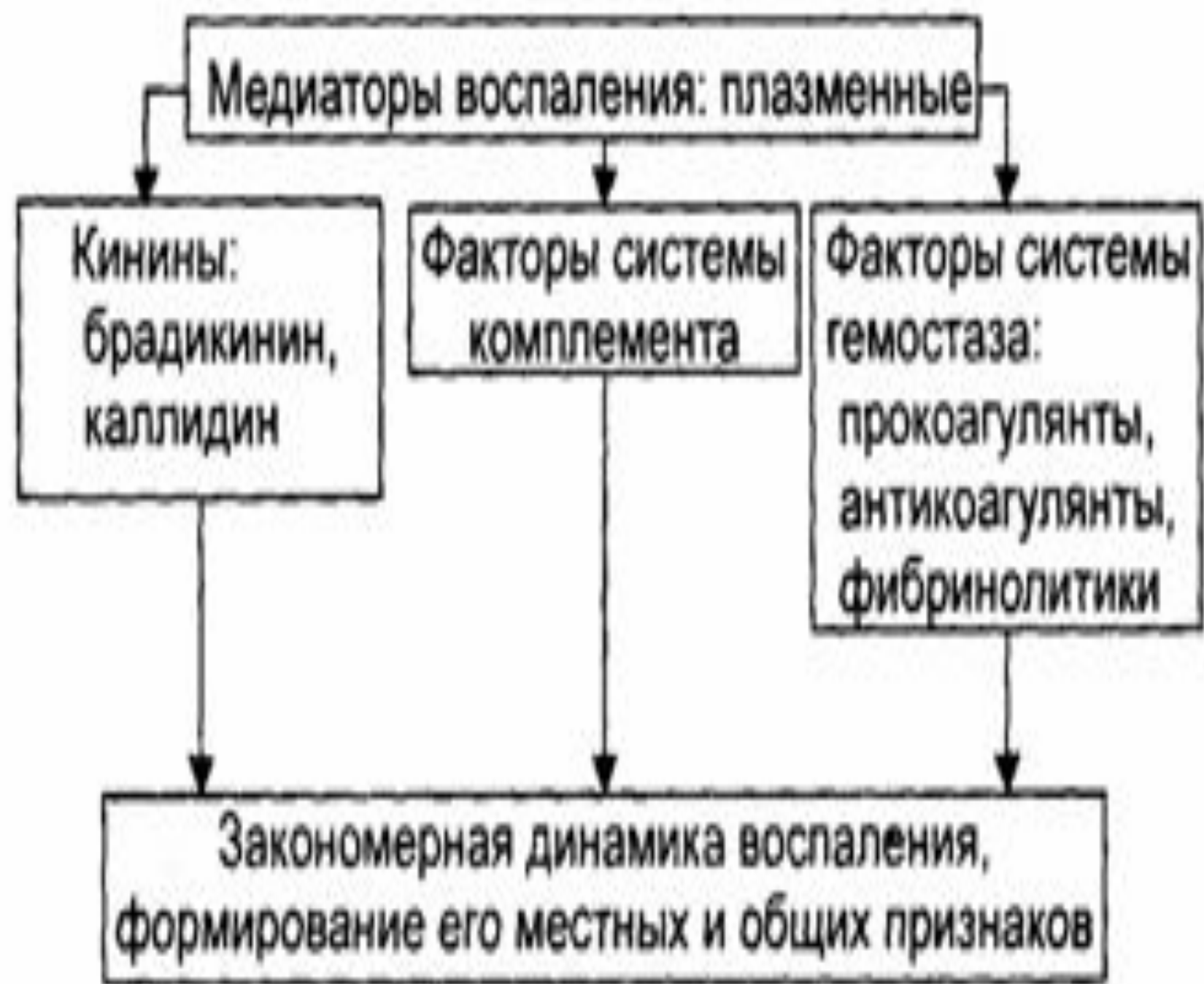
- * Синтезируются в клетках;
- * Высвобождаются в очаге воспаления; как правило, в активированном состоянии

- * Синтезируются в клетках;
- * Высвобождаются в плазму крови и/или межклеточную жидкость в неактивном состоянии;
- * Активируются непосредственно в очаге воспаления

- Клеточные медиаторы высвобождаются в очаге воспаления уже в активированном состоянии конкретно из клеток, в каких они синтезировались и накопились.
- Плазменные медиаторы образуются в клеточках и выделяются в межклеточную жидкость, лимфу и кровь, но в не активном состоянии, а в виде предшественников.



- Гуморальные медиаторы воспаления находятся в организме человека до воздействия патологического фактора, то есть организм имеет запас этих веществ. Их депонирование происходит в клетках в неактивном виде.
- Вазоактивные амины, нейропептиды и лизосомальные факторы также являются предсуществующими модуляторами.
- Остальные вещества, относящие к группе клеточных медиаторов, вырабатываются непосредственно в процессе развития воспалительной реакции.



ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ КЛЕТОЧНЫХ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ



Медиаторы воспаления: клеточные

MedicalPlanet.ru
— медицина для всех —

Производные жирных кислот и липиды:

- простагландины
- лейкотриены
- липопероксиды

Нейропептиды Нейромедиаторы:

- норадреналин
- адреналин
- ацетилхолин

Нуклеотиды и нуклеозиды:

- адениннуклеозиды
- циклические нуклеотиды
- свободные нуклеотиды

Оксид азота

Биогенные амины:

- гистамин
- серотонин

Пептиды и белки:

- лейкокины
- цитокины
- ферменты

Закономерная динамика процесса воспаления,
формирование его местных и общих признаков

- Клеточные медиаторы воспаления преимущественно образуются следующими клетками:
- - лаброцитами (например, тучные клетки, тканевые базофилы, мастоциты);
- - тромбоцитами;
- - клетками соединительной ткани;
- - клетками эпителиальной ткани;
- - клетками нервной ткани.



Основными источниками клеточных медиаторов являются:

- **1. Нейтрофилы**, которые выделяют катионные белки, стимулируют высвобождение биогенных аминов из тромбоцитов и тучных клеток, содержат ингибитор высвобождения гистамина и гистаминазу. Протеазы нейтрофилов участвуют в образовании кининов и активных фрагментов комплемента (С3а, С3б). Нейтрофилы образуют простагландин (PG) E_2 и другие эйкозаноиды. Ферменты нейтрофилов активируют как свертывание крови, так и фибринолиз.
- **2. Макрофаги** выделяют ангиотензин-конвертазу, которая инактивирует брадикинин, превращает ангиотензин-І в ангиотензин-ІІ. Они синтезируют $PG E_2$, а также тромбоксаны и лей-
- котриены (LT). Поскольку $PG E_2$ препятствует высвобождению клеточных медиаторов воспаления и подавляет агрегацию тромбоцитов, макрофаги, помимо провоспалительной, обладают и противовоспалительной функцией. Макрофаги синтезируют различные компоненты комплемента, обладают свертывающей и фибринолитической активностью.

- **3. Эозинофилы** служат отрицательными модуляторами воспаления. Они содержат гистаминазу, кининазу, ферменты, расщепляющие лейкотриены С и D, главный щелочной белок, осуществляющий цитотоксическую функцию и нейтрализующий гепарин. Ферменты эозинофилов нейтрализуют продукты тучных клеток, способствуют уничтожению клеточных остатков. Эозинофилы фагоцитируют секретируемые тучными клетками гранулы и подавляют высвобождение гистамина. Особый интерес представляет присутствие в эозинофилах лизофосфолипазы. Ее субстратом являются частично деградированные фосфолипиды, содержащиеся в мембранах погибших клеток. Высвобождая из фосфолипидов свободные жирные кислоты, лизофосфолипаза способствует образованию арахидоновой кислоты.
- **4. Тучные клетки и базофилы** выделяют гистамин и серотонин, гепарин, факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, фактор активации тромбоцитов, протеолитические ферменты, они продуцируют пероксидазу, супероксид и пероксид водорода, а также протеазу, превращающую кининоген в кинин.

К клеточным медиаторам воспаления относятся следующие:

- - биогенные амины (гистамин, серотонин);
- - нейромедиаторы (норадреналин, ацетилхолин);
- - простагландины (А, В, С, Д, Е, F, I), главным образом E2 и I_b2;
- - тромбоксаны, преимущественно типа A2;
- - факторы активации тромбоцитов;
- - лейкотриены (А, В, С, Д, Е), главным образом типа В4 (продукты липоксигеназного превращения арахидоновой кислоты);
- - продукты свободнорадикального перекисного окисления липидов мембран клеток (перекиси, гидроперекиси, альдегиды, активные формы кислорода и др.); - нуклеотиды (АТФ, ц АМФ, ц ГМФ);
- - нуклеозиды (аденозин и др.);
- - кейлоны и антикейлоны;
- - гидролазы повреждённых клеточно-тканевых структур;
- - оксид азота эндотелиоцитов .

Происхождение	Основные группы	Основные медиаторы	Основные источники	Основные эффекты
I. Гуморальные*	Производные комплемента	C5b-C9 C5a des Arg C5a C3a	Плазма Тканевая жидкость	Тканевая деструкция (C5b-C9) Активация лейкоцитов Повышение проницаемости сосудов (C5a, C3a) Дегрануляция тучных клеток (C5a, C3a) Спазм гладкой мускулатуры (C3a)
	Кинины	Брадикинин Каллидин	Плазма Тканевая жидкость	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Спазм гладкой мускулатуры Угнетение гранулоцитов Стимуляция лимфоцитов и фибробластов Боль
	Факторы свертывающей системы крови	Фибринопептиды и продукты деградации фибрина	Плазма	Активация лейкоцитов Усиление фагоцитоза
II. Клеточные I. Предсуществующие	Вазоактивные амины	Гистамин	Базофилы Тучные клетки Тромбоциты	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Спазм гладкой мускулатуры
		Серотонин	Тромбоциты	Зуд Угнетение гранулоцитов Стимуляция моноцитов/макрофагов и фибробластов

	Лизосомальные ферменты	Протеиназы	Гранулоциты Моноциты Макрофаги	Тканевая деструкция Усиление эмиграции и фагоцитоза Стимуляция моноцитов/ макрофагов и фибробластов Пролиферация и активация лимфоцитов
		Неферментные катионные белки	Гранулоциты	Микробицидность Повышение проницаемости сосудов Дегрануляция тучных клеток Адгезия и эмиграция лейкоцитов
	Нейропептиды	Вещество Р Кальцитонин-генродственный пептид Нейрокинин А	С-волокна афферентных нейронов	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Дегрануляция тучных клеток Спазм гладкой мускулатуры
	Нейромедиаторы	Ацетилхолин	Холинергические нейроны	Вазодилатация Спазм гладкой мускулатуры Стимуляция лейкоцитов
2. Вновь образующиеся	Производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)	Простагландины	Моноциты Макрофаги Гранулоциты Тромбоциты	Активация лейкоцитов Вазодилатация Боль

Лизосомальные ферменты

- Медиаторы иммунного воспаления вырабатываются моноцитами и гранулоцитами в месте патологического процесса в ходе стимуляции, эмиграции, фагоцитоза, повреждения и смерти клеток. Протеиназы, которые являются основным компонентом лизосомальных ферментов, обладают действием противомикробной защиты, лизируя чужеродные уничтоженные патологические микроорганизмы. Кроме того, активные вещества способствуют повышению проницаемости сосудистых стенок, модулируют инфильтрацию лейкоцитов. В зависимости от количества выделенных ферментов, они могут усилить или ослаблять процессы миграции лейкоцитарных клеток. Воспалительная реакция развивается и держится на протяжении долгого времени за счет того, что лизосомальные ферменты активируют систему комплемента, высвобождают цитокины и лимокины, активируют свертывание и фибринолиз.

Биогенные амины

Первичные медиаторы воспаления - гистамин и серотонин. Вещества являются провокаторами первоначальных нарушений микроциркуляции в зоне патологии.

Серотонин — нейромедиатор, который вырабатывается в тучных клетках, энтерохромаффинах и тромбоцитах. Действие серотонина меняется в зависимости от его уровня в организме. В обычных условиях, когда количество медиатора является физиологическим, он усиливает спазмированность сосудов и повышает их тонус. При развитии воспалительных реакций количество резко увеличивается.

Серотонин становится вазодилататором, повышая проницаемость сосудистой стенки и расширяя сосуды. Причем его действие в сотню раз эффективнее второго нейромедиатора биогенных аминов.



- **Гистамин** – медиатор воспаления, имеющий разностороннее действие на сосуды и клетки. Действуя на одну группу гистаминчувствительных рецепторов, вещество расширяет артерии и угнетает передвижение лейкоцитов.
- При воздействии на другую – сужает вены, вызывает повышение внутрикапеллярного давления и, наоборот, стимулирует движение лейкоцитов. Действуя на нейтрофильные рецепторы, гистамин ограничивает их функциональность, на рецепторы моноцитов – стимулирует последние.
- Нейромедиатор может оказывать воспалительное противовоспалительное действие одновременно. Сосудорасширяющий эффект гистамина усиливается под влиянием комплекса с ацетилхолином, брадикинином и серотонином.